

Endometrial Kanser Araştırmalarında Fitoöstrojenlerin Bibliyometrik Analizi*

Bibliometric Analysis of Phytoestrogens in Endometrial Cancer Research

Cem Yalaza¹

¹Dr. Öğr. Üyesi, Toros Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü
<https://orcid.org/0000-0002-9073-5611>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Web of Science (WoS) veri tabanındaki makalelerin bibliyometrik yöntemler kullanılarak analiz edilmesi ve böylece endometrial kanser araştırmalarında fitoöstrojenlerin yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: WoS veri tabanında "endometrial cancer" AND (Phytoestrogen OR "plant estrogen" OR "Phyto-Estrogen") anahtar kelimeleri ile tarama yapılmıştır. Bu taramada özet, başlık ve anahtar kelimelerde arama yapabilmek için "TOPIC" seçeneği kullanılmış, 1998-2023 yılları arasında yayınlanmış makalelerinin verileri analiz edilmiştir. Bibliyometrik analizin gerçekleştirilmesinde, Excel, R yazılım programı ve bibliyometrik analiz uygulaması Biblioshiny kullanılmıştır. Ek olarak, doğru anahtar kelimelerle WoS sistem taraması yapabilmek için MeSH (Medical Subject Headings) kelime bankasından yararlanılmıştır.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda 1998-2023 yılları arasında toplamda 56 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalar içerisinde 41 araştırma makalesi (%73,21) ve 13 derleme (%37,5) bulunmaktadır. Çalışmaların neredeyse tamamı İngilizce dilinde yayınlanmıştır (n=54, %96,42). En fazla makale üretilen yılın 2009 olduğu (n=6, %10.714), en üretken ülkenin ise 22 çalışma (%39,286) ile Amerika Birleşik Devletleri olduğu belirlenmiştir. WoS veri tabanında konuyla ilgili Türkiye adresli hiçbir çalışma tespit edilememiştir.

Sonuç: Günümüzde endometrial kanser ve fitoöstrojen ilişkisiyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu makaleden elde edilen veriler bu alanda yapılacak araştırmalara ışık tutacaktır. Ülkemizin uluslararası alanda bu güncel ve önemli konuyla ilgili yer alabilmesi için Türkiye adresli çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fitoöstrojen, Endometrial Kanser, WoS, Bibliyometri

ABSTRACT

Objective: This study aimed to analyze the articles in the Web of Science (WoS) database using bibliometric methods to determine the place of phytoestrogens in endometrial cancer research.

Materials and Methods: WoS database was searched with the keywords "endometrial cancer" AND (Phytoestrogen OR "plant estrogen" OR "Phyto-Estrogen"). In this search, the "TOPIC" option was used to search abstract, title and keywords, and the data of articles published between 1998 and 2023 were analysed. Excel, the R software program, and the bibliometric analysis application Biblioshiny were used to perform the bibliometric analysis. In addition, the MeSH (Medical Subject Headings) word bank was used to search the WoS system with the right keywords.

Results: As a result of the analyses, a total of 56 studies were found between 1998 and 2023. Among these studies are 41 research articles (73.21%) and 13 reviews (37.5%). Almost all the studies were published in English (n=54, 96.42%). It was determined that the most articles were produced in 2009 (n=6, 10.714%) and the most productive country was the United States of America with 22 studies (39.286%). In the WoS database, no studies on the subject originating from Turkey were identified.

Conclusion: Currently, there are few studies on the relationship between endometrial cancer and phytoestrogens. The data obtained from this article will shed light on the research in this field. For our country to take place in the international arena on this current and important issue, studies originating from Turkey should be planned.

Keywords: Phytoestrogen, Endometrial cancer, WoS, Bibliometry

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi 2024;14(2):368-376

DOI: 10.31020/mutfd.1453687

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 15 Mart 2024; Kabul Tarihi - Accepted: 15 Nisan 2024

İletişim - Correspondence Author: Cem Yalaza <cemyalaza@gmail.com>

Giriş

Endometriyumdan kaynaklanan bir kanser türü olan endometriyal kanser (EC), kadınları etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Endometriyum, adet döngüsü sırasında hormonal dalgalanmalara yanıt vererek döngüsel değişikliklere uğrayan ve rahim içini kaplayan bir tabakadır. Bununla birlikte, bu dokuda anormal hücre büyümesi meydana gelmesi endometriyal kanser gelişimine yol açabilmektedir. Genellikle menopoz sonrası kadınlarda ortaya çıkarken, menopoz öncesi bireylerde de vakalar teşhis edilmektedir.¹ Endometriyal kanser, birçok gelişmiş ülkede kadın üreme sisteminin en yaygın malignitesidir. Risk faktörlerini, semptomları, tanı yaklaşımlarını ve tedavi seçeneklerini anlamak hem hastalığı önleme hem de etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için çok önemlidir.²

Geleneksel tıp, genellikle kültürel veya tarihsel şifa yaklaşımlarına dayanan geniş bir uygulama yelpazesini kapsar. Farklı toplumlar ve bölgeler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterebilir.³ Endometriyal kanserde geleneksel tıbbın rolü ise sağlık hizmetleri açısından henüz karmaşık bir konu olsa da modern tıp uygulamalarıyla birlikte uygulanmasını içeren çalışmalar bu konunun aydınlatılması açısından umut vericidir.⁴

Beslenmenin sağlıkla arasındaki ilişkide genellikle makro besinler ve esansiyel vitaminler önemli bir alanı kapsamaktadır. Bununla birlikte, fitoöstrojenler beslenme bilimi alanında hormonal denge ve genel sağlık üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir.⁵ Fitoöstrojenler, bitkilerde bulunan ve östrojen hormonuna yapısal benzerlik gösteren doğal olarak oluşan bileşiklerdir.⁶ İnsan vücudu tarafından üretilen östrojen ile aynı olmasalar da, yapısal benzerlikleri östrojen reseptörleri ile etkileşime girebilmelerini sağlamaktadır. Bu etkileşim sayesinde fitoöstrojenler östrojenin vücuttaki etkilerini taklit edebilirler. Bu nedenle, birçok tedavi süreci için potansiyel bir terapötik ajan olabileceği, fakat dikkate değer bir şekilde yanlış kullanımının ise sağlığa zararlı yanlarının önemszenmesi gerektiği ifade edilmektedir.⁷

Fitoöstrojenler genel olarak üç ana gruba ayrılabilir: izoflavonlar, lignanlar ve kumarstanlar.^{7,8} Çeşitli bitkisel gıda kaynakları fitoöstrojen içerirler. En iyi bilinen kaynaklardan bazıları soya fasulyesi, keten tohumu, nohut, mercimek, çeşitli meyve ve sebzelerdir. Bu bileşikler özellikle soya bazlı ürünlerin giderek daha popüler hale geldiği Batı diyetinde bol miktarda bulunur.⁹

Beslenme ve sağlığın birçok alanında olduğu gibi, bireysel farklılıklar çok önemli bir rol oynamaktadır. Diyet önerileri genel sağlık değerlendirmeleri temelinde ve sağlık uzmanlarına danışılarak yapılmalıdır. Fitoöstrojen tüketimi ve endometriyal kanser arasındaki ilişki üzerinde çalışılmış bir konu olsa da kanıtlar tamamen tutarlı değildir. Bazı çalışmalar fitoöstrojenlerin endometriyal kansere karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini öne sürerken, diğerleri önemli bir ilişki olmadığını ve hatta potansiyel riskler olduğunu göstermektedir.^{10,11} Fitoöstrojenler ve endometriyal kanser arasındaki karmaşık ilişkinin tam olarak aydınlatılması ve fitoöstrojenlerin potansiyel koruyucu etkilerinin ortaya çıkarılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bibliyometrik analizler birçok farklı veri tabanı kullanılarak yapılabilmektedir. Bu çalışmada, Web of Science (WoS) veri tabanı kullanılmış, 1998-2023 yılları arasındaki sürede endometrial kanserde fitoöstrojenlerle ilgili yayınlanmış makalelerin bibliyometrik analizi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, konuyla ilgili özgün ve güncel bilgileri içermektedir.

Gereç ve Yöntem

Gerçekleştirilen bibliyometrik analiz için WoS veri tabanı indekslerinin tamamında “endometrial cancer” AND (Phytoestrogen OR "plant estrogen" OR "Phyto-Estrogen") sistemiyle anahtar kelimelerin veri tabanı içerisindeki araştırılması yapılmıştır. Bu araştırmada özet, başlık ve anahtar kelimelerde tarama işlemi yapabilmek için “TOPIC” seçeneği kullanılmıştır. WoS veri tabanında yapılan tarama sonucunda toplamda 56 yayına erişim sağlanmıştır. Bu yayınlar endometrial kanser araştırmalarında fitoöstrojenlerle ilgili ilk yayın tarihi olan 1998 ile 2023 yılının sonuna kadar yapılmış makaleleri temsil etmektedir. Analiz sonucunda ortaya çıkan veriler, 1 Ocak 2024 ile 20 Şubat 2024 tarihleri arasında yayın yılı ve sayıları, atıf sayıları, yazarlar, ülkeler, yayın dili, finansman sağlayan kurumlar, yayımcılar ve indeksler açısından değerlendirilmiştir. Bibliyometrik analiz ve değerlendirmenin gerçekleştirilmesinde, Excel programı, R yazılım programı ve Biblioshiny verileri görselleştirme programı kullanılmıştır. Bunlara ek olarak, doğru ve efektif anahtar kelimeleri kullanabilmek için tıbbi ve biyolojik makalelerin indekslenmesinde kullanılan MeSH (Medical Subject Headings) kelime bankasından yararlanılmıştır.

Araştırmada kullanılan anahtar kelimelerin erişemediği ve WoS veri tabanında bulunmayan makaleler bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bu çalışmanın yapılabilmesi için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Bulgular

WoS veri tabanında gerçekleştirilen taramada toplam 56 çalışma tespit edilmiştir. Bu çalışmaların 41'i araştırma makalesi, 13'ü derleme yazısı ve 2 tanesi diğer türler olarak WoS veri tabanında temsil edilmektedir. Elde edilen veriler incelendiğinde ilk makalenin 1998 yılında yayınlandığı belirlenmiştir.

Çalışma sayıları incelendiğinde en fazla sayıda makalenin 2009 yılında (n=6, %10.714) yayınlandığı tespit edilmiştir (**Tablo 1**). 2022 yılında yapılan çalışma sayısı (n=5, %8.928) buna en çok yaklaşılan dönem olmuştur.

Tablo 1. EC araştırmalarında fitoöstrojenlerle ilgili çalışmaların sayısal ve oransal dağılımı

Yıl	Yayın Sayısı	Oransal Değeri (%)
1998	1	1.8
1999	0	0
2000	0	0
2001	1	1.8
2002	0	0
2003	1	1.8
2004	1	1.8
2005	1	1.8
2006	3	5.4
2007	4	7.1
2008	1	1.8
2009	6	10.7
2010	1	1.8
2011	2	3.6
2012	4	7.1
2013	4	7.1
2014	2	3.6
2015	4	7.1
2016	3	5.4
2017	2	3.6

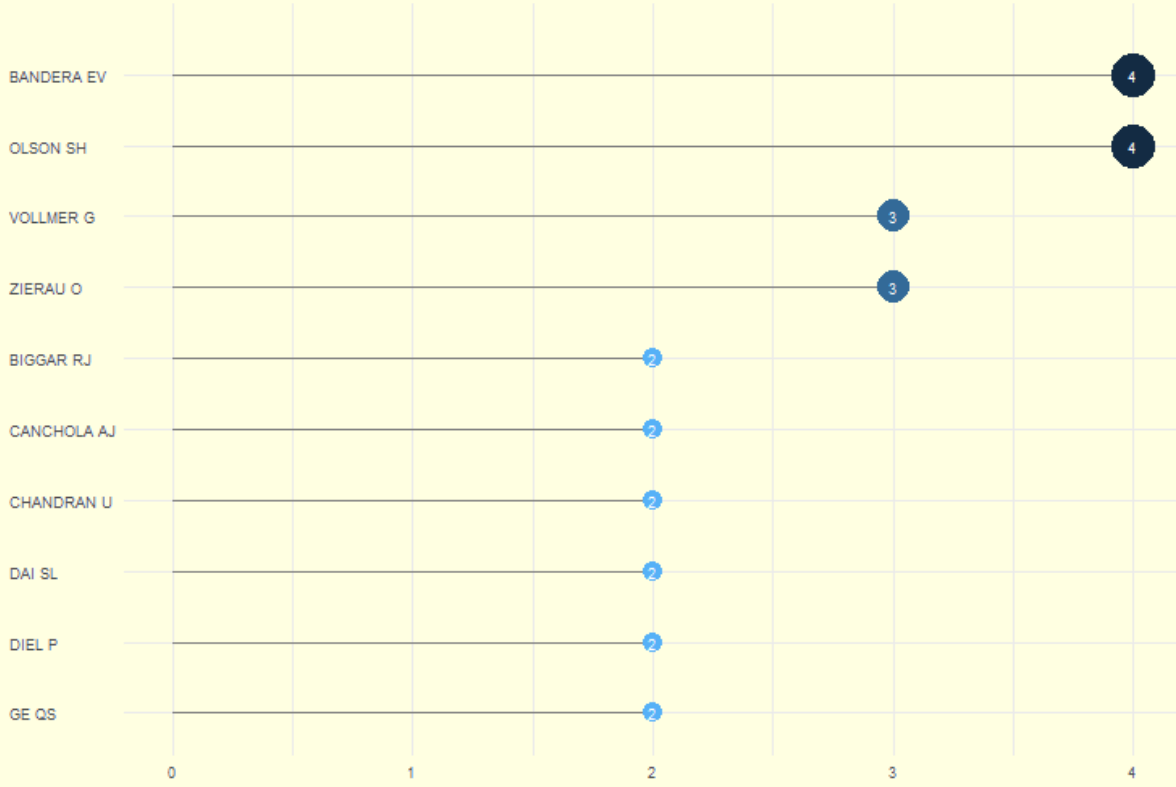
2018	2	3.6
2019	2	3.6
2020	1	1.8
2021	3	5.4
2022	5	8.9
2023	2	3.6

Atıf sayıları incelendiğinde yıllık ortalama atıf sayısı en yüksek yıl 2003'tür (n=7.45). 2020 yılında (n=7.4) sonuçlar bu veriye oldukça yakındır ve hem 2003 hem de 2020'de bu veriler sadece tek bir makaleye aittir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Yıllara göre toplam atıf, yayın ve ortalama atıf sayıları

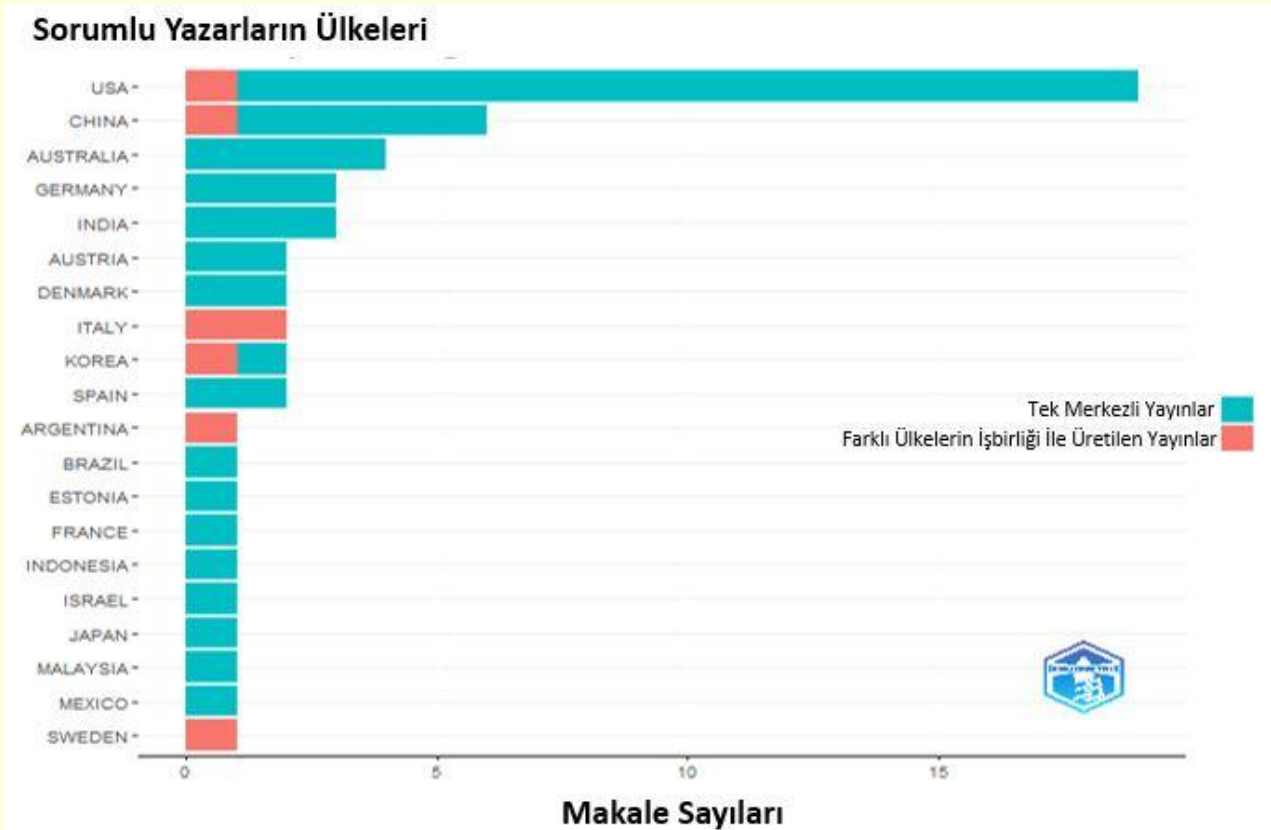
Yıl	Toplam Atıf	Yayın Sayısı	Yıllık Ortalama Atıf
1998	53	1	1,96
2001	27	1	1,12
2003	164	1	7,45
2004	25	1	1,19
2005	79	1	3,95
2006	19	3	1
2007	38	4	2,11
2008	62	1	3,65
2009	54,5	6	3,41
2010	48	1	3,2
2011	39	2	2,79
2012	23,5	4	1,81
2013	58,5	4	4,88
2014	30,5	2	2,77
2015	47,75	4	4,78
2016	23	3	2,56
2017	2	2	0,25
2018	17	2	2,43
2019	0,5	2	0,08
2020	37	1	7,4
2021	10	3	2,5
2022	7,4	5	2,47
2023	2,5	2	1,25

EC'de fitoöstrojenlerle ilgili en fazla yayını yapan 10 yazar şekilde gösterilmiştir (**Şekil 1**).



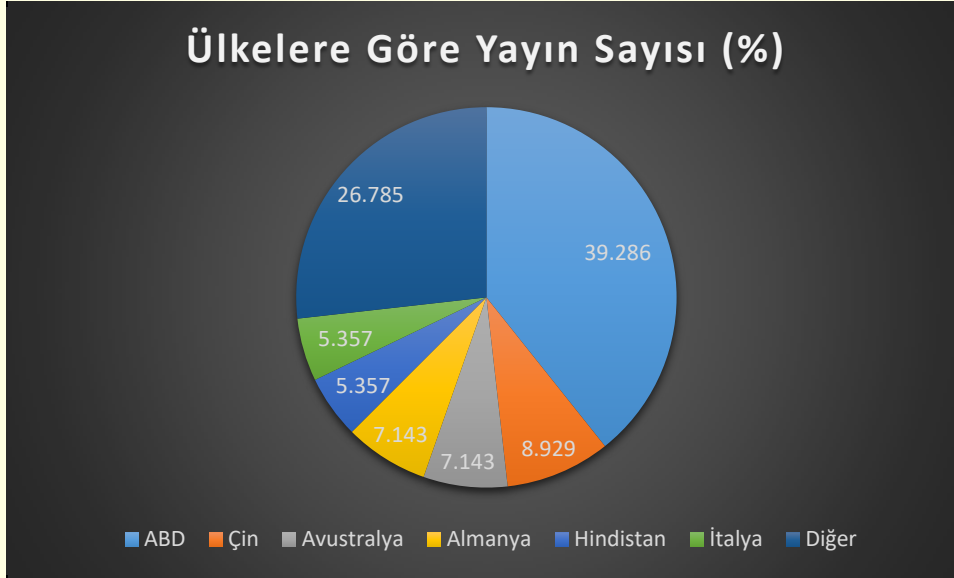
Şekil 1. En fazla makale yayınlamış 10 yazar ve yayın sayıları

Sorumlu yazarların ülkeleri incelendiğinde en çok çalışmanın Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) üretildiği ve farklı ülkeler arasında işbirliği yapılarak üretilen yayınlar olsa da çoğu makalenin tek merkezli olduğu ortaya çıkmaktadır (Şekil 2).



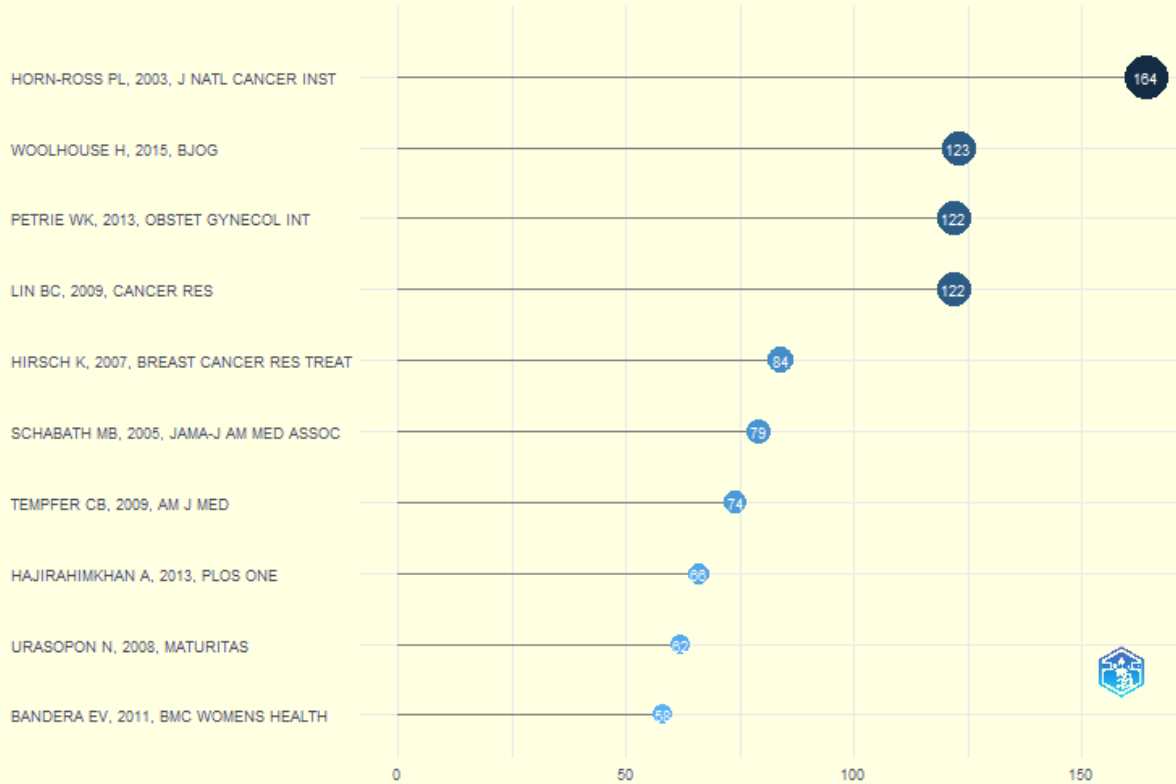
Şekil 2. Sorumlu yazarların ülkelere göre dağılımı

Yayın sayısının ülkelere göre oransal dağılımı incelendiğinde en çok çalışmanın ABD’de (n=22) gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. ABD’yi sırasıyla Çin (n=5), Avustralya (n=4), Almanya (n=4), Hindistan (n=3) ve İtalya (n=3) takip etmektedir (**Şekil 3**).



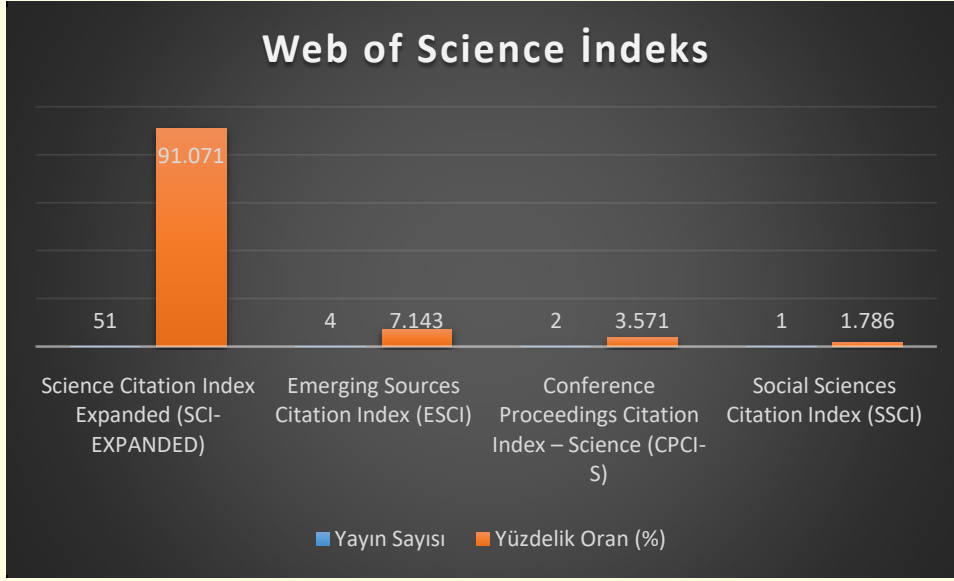
Şekil 3. Yayın sayısının ülkelere göre oransal dağılımı

En fazla atıf almış ilk 10 çalışma aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (**Şekil 4**).



Şekil 4. En fazla atıf almış çalışmalar

EC ve fitoöstrojenlerle ilgili üretilmiş 56 makalenin çok büyük bir kısmı (n=51, %91,071) SCI-Expanded indeksinde taranan dergilerde yayınlanmıştır (**Şekil 5**).



Şekil 5. Yayınlanmış çalışmaların WoS indekslerine göre dağılımı

Üretilmiş yayınlara en çok katkı yapan 5 kurum aşağıdaki tabloda listelenmiştir (**Tablo 3**).

Tablo 3. En fazla yayın üretmiş 5 kurum

Kurum	Yayın Sayısı
The University of Medicine and Dentistry of New Jersey	13
Hirosaki University	8
The University of North Carolina	8
Fujian Medical University	7
Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital	6

En fazla finansman desteği (n=21, %37,5) sağlayan kuruluş Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan Ulusal Sağlık Enstitüsü'dür (NIH, National Institute of Health). En çok makalenin yer aldığı yayımcılar ise sırasıyla, Elsevier (n=12, %21,4), Springer Nature (n=10, %17,9) ve Wiley (n=7, %12,5) olmuştur. Son olarak, WoS veri tabanından elde edilen makalelerin yayın dili incelendiğinde 54 çalışmanın İngilizce, kalan 2 çalışmanın ise 1 Almanca ve 1 İspanyolca dilinde yayınlandığı tespit edilmiştir.

Tartışma

Bibliyometrik analiz, yayın eğilimleri, konuyla ilişkili yazarlar ve kurumlar, atıf ağlarının ve niceliklerinin incelenmesi ve araştırma çıktılarının etkisi gibi birçok parametre kullanarak bilimsel literatürün çeşitli yönlerini değerlendirmek için istatistiksel ve matematiksel yöntemlerin kullanılmasıdır. Bu yöntem, geniş akademik literatür havuzlarından elde edilen verilerden yararlanarak, bilimsel iletişimin dinamikleri, bilginin yayılması ve araştırmanın disiplin içi ve disiplinler arasındaki etkisine ilişkin mevcut durum ve öngörülerin ortaya çıkarılmasını sağlamaktadır. Bibliyometrik analizler, akademik kurumlar, fon veren kuruluşlar, yayıncılar ve araştırmacılar için akademik süreçlerinin değerlendirilmesinde ve stratejik karar alma durumunun şekillendirilmesinde çok önemli bir yere sahip olmaya başlamıştır.^{12,13}

Fitoöstrojenlerin sağlık açısından potansiyel faydaları günümüzde önemli bir çalışma alanı olsa da tüketimlerine farkındalıkla yaklaşmak çok önemlidir. Özellikle de farklı hastalıklar sebebiyle tedavi süreçleri devam eden bazı bireylerin kullandıkları ilaçlarla fitoöstrojenlerin etkileşime girmesi istenmeyen yan

etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Ayrıca, fitoöstrojenlerin hormona duyarlı kanserler üzerindeki etkisi devam eden bir araştırma ve tartışma konusudur. Bu alandaki araştırmalar devam ettikçe, fitoöstrojenlerin mekanizmaları ve potansiyel faydaları hakkında daha detaylı bilgilere ulaşılacak, böylece genel sağlık üzerindeki rolleri ve hastalıkların tedavisinde kullanımlarıyla ilgili daha güvenilir sonuçlara ulaşılacaktır.^{14,15}

Fitoöstrojenlerin östrojenik aktiviteye sahip oldukları ilk olarak 1926 yılında bildirilmiştir.¹⁶ Daha sonraki yıllarda insan ve hayvanlar üzerindeki etkileriyle ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen WoS'ta fitoöstrojenler ve endometrial kanserle ilişkili ilk makale 1998 yılında, ikinci ve sonraki 54 makale ise 2000'li yıllarda yayınlanmıştır. Kadınlarda çok sık görölen ve östrojenle bağlantılı patofizyolojik süreçlerin rol aldığı bir kanser türü olmasına rağmen fitoöstrojenlerle ilgili çalışmaların henüz çok az sayıda olduğunu söyleyebiliriz. Fitoöstrojen, östrojen ve endometrial kanser ilişkisindeki moleküler mekanizmanın tam olarak aydınlatılamamış olmasını ve söz konusu bitkisel kaynakların hastalığın tedavi ve prognozunda nasıl yer alabileceğinin kesin kanıtlara dayandırılmamasını konuyla ilgili az sayıda çalışma yapılmış olmasına bağlayabiliriz. Buna rağmen elde ettiğimiz veriler, yayın sayısı ve atıf sayılarında 2002 yılından günümüze kadar geçen sürede bir süreklilik olduğunu göstermektedir. Yine de, fitoöstrojen kaynaklarının aktivatör/inhibitör davranışlarının ve potansiyel fayda/risklerinin tanımlanması, beslenmedeki yerinin belirlenmesi, genetik sebeplerden kaynaklanan bireysel farklılıkların tedavideki etkilerinin tespit edilmesi ve tüm bunların endometrial kanserde fitoöstrojenlerin nasıl bir rolünün olduğunu ortaya çıkarmak için kullanılabilmesi ancak daha çok sayıda çalışmanın yapılmasıyla mümkün olacaktır.

Sistem biyolojisi, moleküler modelleme vb. yöntemler gün geçtikçe daha sık kullanılmaktadır ve kanser araştırmalarında önemli bir yer almaktadır. Bu yöntemler etkili fitoöstrojenlerin keşfedilmesi ve var olanların daha etkin kullanılabilmesini sağlayacaktır. Endometrial kanser ve östrojen ilişkisinin hastalığın tedavi süreçlerinde kritik rol oynadığı düşünölrse, fitoöstrojenler ve endometrial kanser çalışmaları önümüzdeki yıllarda giderek artacak ve tedavi protokollerine katkı sağlayacaktır. Mevcut çalışmanın sonuçları, bu alanda yapılacak araştırmalar için bir kılavuz olacaktır.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, endemik bitki çeşitliliğinin fazla olduğu ve haliyle birçok farklı fitoöstrojen kaynağına ulaşılabilecek durumda olan ölkemizde konuyla ilgili WoS veri tabanında yer alan hiçbir çalışmanın tespit edilmemiş olması bu konu özelinde Türkiye adresli çalışmaların planlanması açısından değerlendirilmesi gereken bir konudur. Güncel, önemli ve halen az sayıda çalışma yapılmış olması açısından bakıldığında, ölkemizde endometrial kanser ve fitoöstrojenlerin ilişkisinin araştırılacağı çalışmalar yapmak konuyla ilgili uluslararası alanda söz sahibi olabilmek için kritik önem taşımaktadır.

Bilgi

ıkar atışması yoktur. Herhangi bir fondan ya da finans kaynağından destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Makker V, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):88.
2. Antmen SE, et al. Efficacy of ABCA1 Transporter Proteins in Endometrial Cancer. Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences, DOI: 10.4274/tjps.galenos.2023.96020.
3. Arslan M, şahne BS, řar S. Dünya'daki Geleneksel Tedavi Sistemlerinden Örnekler: Genel Bir Bakış. Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi 2016;6(3):100-105.
4. Gao X, et al. Effect of Combination of Traditional Chinese Medicine with Western Medicine on Endometrial Carcinoma and Its Influence on Ultrasound, MRI, Tumor Markers HE4 and CA125. Evid Based Complement Alternat Med 2021;2021:6053406.
5. Venn BJ. Macronutrients and Human Health for the 21st Century. Nutrients 2020;12(8):2363.
6. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and Their Health Effect. Open Access Maced J Med Sci 2019;7(3):495-499.

7. Antmen ŐE, Ögenler O. İnsan Sağlığında Fitoöstrojenlerin Önemi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi 2018;8(3):185-190.
8. Ionescu VS, et al. Dietary Phytoestrogens and Their Metabolites as Epigenetic Modulators with Impact on Human Health. Antioxidants (Basel) 2021;10(12):1893.
9. Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. Nutrients 2023;15(2):317.
10. Horn-Ross PL, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk [published correction appears in J Natl Cancer Inst. 2006 Oct 18;98(20):1501]. J Natl Cancer Inst 2003;95(15):1158-1164.
11. Bandera EV, Williams MG, Sima C, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. Cancer Causes Control 2009;20(7):1117-1127.
12. Donthu N, et al. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. J Bus Res 2021;133, pp. 285-296.
13. Yalaza C. Enerji Metabolizması Enzimlerinden İzositrat Dehidrogenazla İlgili Çalışmaların Bibliyometrik Analizi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi 2023;13(2):437-444.
14. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. Br J Pharmacol 2017;174(11):1263-1280.
15. Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. Isoflavones--safe food additives or dangerous drugs?. Ageing Res Rev 2007;6(2):150-188.
16. Glazier MG, Bowman MA. A Review of the Evidence for the Use of Phytoestrogens as a Replacement for Traditional Estrogen Replacement Therapy. Arch Intern Med 2001;161(9):1161-1172.